

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

07.01.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 月 5 日
Date of Application:

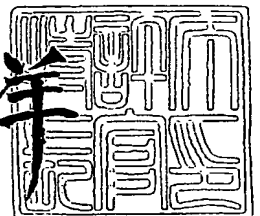
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 0 0 1 7 9
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 0 0 1 7 9]

出 願 人 国立大学法人名古屋大学
Applicant(s): 三菱ウェルファーマ株式会社

2 0 0 5 年 2 月 1 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 IR03003
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C12Q 01/00
【発明者】
 【住所又は居所】 愛知県名古屋市千種区清住町二丁目 3 1 番 2 4 号
 【氏名】 森 郁恵
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式
 会社 東京オフィス内
 【氏名】 梶井 靖
【特許出願人】
 【識別番号】 391012224
 【氏名又は名称】 名古屋大学
【特許出願人】
 【識別番号】 000006725
 【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100082511
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高柳 昌生
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 013114
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0114651

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

線虫を使用することを特徴とする疾患に関連した遺伝子のスクリーニング方法。

【請求項 2】

線虫を使用することを特徴とする精神疾患に関連した遺伝子のスクリーニング方法。

【請求項 3】

線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaに関連した遺伝子のスクリーニング方法。

【請求項 4】

線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする請求項 1 から 3 記載のスクリーニング方法。

【請求項 5】

線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする請求項 1 から 3 記載のスクリーニング方法。

【請求項 6】

線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする請求項 1 から 3 記載のスクリーニング方法。

【請求項 7】

線虫を使用することを特徴とする疾患を予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法。

【請求項 8】

線虫を使用することを特徴とする精神疾患を予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法。

【請求項 9】

線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaを予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法。

【請求項 10】

線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする請求項 7 から 9 記載のスクリーニング方法。

【請求項 11】

線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする請求項 7 から 9 記載のスクリーニング方法。

【請求項 12】

線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする請求項 7 から 9 記載のスクリーニング方法。

【請求項 13】

線虫を使用することを特徴とする疾患に関連した遺伝子のスクリーニングツール。

【請求項 14】

線虫を使用することを特徴とする精神疾患に関連した遺伝子のスクリーニングツール。

【請求項 15】

線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaに関連した遺伝子のスクリーニングツール。

【請求項 16】

線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする請求項 13 から 15 記載のスクリーニングツール。

【請求項 17】

線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする請求項 13 から 15 記載のスクリーニングツール。

【請求項 18】

線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする請求

項 13 から 15 記載のスクリーニングツール。

【請求項 19】

線虫を使用することを特徴とする疾患を予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニングツール。

【請求項 20】

線虫を使用することを特徴とする精神疾患を予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニングツール。

【請求項 21】

線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaを予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニングツール。

【請求項 22】

線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする請求項 19 から 21 記載のスクリーニングツール。

【請求項 23】

線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする請求項 19 から 21 記載のスクリーニングツール。

【請求項 24】

線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする請求項 19 から 21 記載のスクリーニングツール。

【請求項 25】

請求項 7 から 9 の何れかのスクリーニング方法または請求項 19 から 21 記載のスクリーニングツールを用いて得られる化合物またはその塩。

【請求項 26】

請求項 25 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬品。

【書類名】明細書

【発明の名称】線虫 *C. elegans* における精神疾患発症脆弱性相当能機能障害関連現象の解析方法

【技術分野】

【0001】

本発明は精神疾患、統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophrenia（以下、統合失調症と略記する場合がある）の予防または治療薬のスクリーニング方法及び遺伝子の機能を解析する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、遺伝子が統合失調症に関連するか判断するためには、例えば個々の遺伝子に対するトランスジェニックマウスやノックアウトマウスを作製した。続いてアポモルフィン、アンフェタミン類などのドーパミン作働薬を当該マウスに投与し、当該マウスの行動、例えばロコモーションを観察し、線を横切った回数の変化等により判断してきた。

【0003】

しかしながら、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスの作製には多大な時間と労力を必要とする。このため、より簡便で安価に遺伝子が統合失調症に関連するか評価する方法が求められてきた。

【0004】

線虫、*Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*)（以下、線虫と略記する場合がある）は1000個ほどの細胞からなる体長約1ミリの土の中にすむ小さな多細胞生物である。寿命が最大でも約22日と短く、寿命を調べる実験に適している。下等な生物であるが、神経、筋肉、生殖器官、消化管などの体の基本構造は、ヒトなどの高等生物とよく似ている。また、線虫のゲノムプロジェクトも1998年に完成し約19000個の遺伝子を有することが推定されている。

【0005】

線虫は効率的に特定の遺伝子の欠損変異体を分離することが可能である。レーザーによる細胞破壊によって特定の神経細胞が着目する現象にどのように関与するかを解析することも可能である。また従来は実施が困難であった電気生理学的解析も近年では線虫の小さな神経細胞を用いても実施可能となっている。更に遺伝子の発現を抑制する線虫を用いたRNA干渉法(RNAi)（以下、RNAiと略記する場合がある）が1998年に報告されている（非特許文献1）。

【0006】

上記に示された通り、線虫を用いて遺伝子の解析を簡便に安価に行えることから、以前から線虫は主に発生に関連する遺伝子の解析等を行うために用いられてきた。

【0007】

しかしながら、線虫を用いた遺伝子が精神疾患、例えば統合失調症に関連するか評価する方法はこれまで全く報告がない。

【非特許文献1】Nature. 1998 Feb 19; 391(6669):806-11

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明が解決しようとする課題は、線虫において中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストにより行動感作を行い、統合失調症、覚醒剤精神病、薬物依存症などの精神疾患における精神疾患状態再発メカニズムを再現することにより、精神疾患治療薬のスクリーニング方法等を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、分子神経生物学実験動物として傑出した特徴を有する線虫において中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴ

ニストにより統合失調症、覚醒剤精神病、薬物依存症などの特徴である行動感作が生ずることを明らかにした。

【発明の効果】

【0010】

すなわち本発明は、(1) 線虫を使用することを特徴とする疾患に関連した遺伝子のスクリーニング方法、(2) 線虫を使用することを特徴とする精神疾患に関連した遺伝子のスクリーニング方法、(3) 線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaに関連した遺伝子のスクリーニング方法、(4) 線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする(1)から(3)記載のスクリーニング方法、(5) 線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする(1)から(3)記載のスクリーニング方法、(6) 線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする(1)から(3)記載のスクリーニング方法、(7) 線虫を使用することを特徴とする疾患を治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法、(8) 線虫を使用することを特徴とする精神疾患を治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法、(9) 線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaを治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法、(10) 線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする(7)から(9)記載のスクリーニング方法、(11) 線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする(7)から(9)記載のスクリーニング方法、(12) 線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする(7)から(9)記載のスクリーニング方法、(13) 線虫を使用することを特徴とする疾患に関連した遺伝子のスクリーニングツール、(14) 線虫を使用することを特徴とする精神疾患に関連した遺伝子のスクリーニングツール、(15) 線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaに関連した遺伝子のスクリーニングツール、(16) 線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする(13)から(15)記載のスクリーニングツール、(17) 線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする(13)から(15)記載のスクリーニングツール、(18) 線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする(13)から(15)記載のスクリーニングツール、(19) 線虫を使用することを特徴とする疾患を治療する化合物またはその塩のスクリーニングツール、(20) 線虫を使用することを特徴とする精神疾患を治療する化合物またはその塩のスクリーニングツール、(21) 線虫を使用することを特徴とする統合失調症、精神分裂病、分裂病、Schizophreniaを治療する化合物またはその塩のスクリーニングツール、(22) 線虫を中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストで行動感作することを特徴とする(19)から(21)記載のスクリーニングツール、(23) 線虫を覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類の何れかで行動感作することを特徴とする(19)から(21)記載のスクリーニングツール、(24) 線虫をメタンフェタミン、アポモルフィンの何れかで行動感作することを特徴とする(19)から(21)記載のスクリーニングツール、(25) (7)から(9)の何れかのスクリーニング方法または(19)から(21)記載のスクリーニングツールを用いて得られる化合物またはその塩、(26) (25)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬品を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

統合失調症医療の問題点の1つは予後の悪さであり、疾病の潜延化と発症脆弱性の進行的な増大を伴うケースが多く認められる(J Abnorm Psychol 86, 103-126, 1977、Br J Psychiatry 155, 15-21, 1989)。こうした統合失調症慢性患者における精神病状態再発の特徴は覚醒剤精神病においても報告されており、多くの類似点が指摘されている(Biol Psychiatry 18, 429-440, 1983、Neuropsychopharmacology 17, 205-229, 1997、Brain Res Rev 31, 371-384, 2000)。実験動物に中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニス

トを投与することによって認められる行動感作現象にも、薬物やストレスに対して異常行動が誘発される脆弱性の進行的増大という点で両疾患に共通した特徴が認められる (Brain Res 514, 22-26, 1990、Psychopharmacology 151, 99-120, 2000、Brain Res Brain Res Rev 25, 192-216, 1997)。

【0012】

中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストを投与することにより行動感作した実験動物は、統合失調症、覚醒剤精神病、薬物依存症等の精神疾患治療薬のスクリーニングや関連する遺伝子の解析に有用であることを本発明者が証明し、特願2002-232448において報告している。

【0013】

覚醒剤、コカインなどの中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストによる行動感作現象はげっ歯類において詳細な解析が行われている他 (Brain Res 514, 22-26, 1990、Psychopharmacology 151, 99-120, 2000、Brain Res Brain Res Rev 25, 192-216, 1997)、遺伝学的な解析に優れたDrosophillaにおいてもコカイン行動感作が報告されている (Science 285, 1066-1068, 1999、Curr Biol 9, R770-R772, 1999)。しかしながら、遺伝子操作や神経ネットワークの解析がより迅速、安価、詳細に実施可能な線虫での解析はこれまで全く報告がない。

【0014】

線虫は神経伝達物質としてドーパミン (DA) を利用し、哺乳動物におけるD1、D2タイプのDA受容体 (Neurosci Lett 319, 13-16, 2002、J Neurochem 86, 869-878, 2003) およびDATransporter (DAT) (Mol Pharmacol 54, 601-609, 1998、Proc Natl Acad Sci U S A 99, 3264-3269, 2002、Annu Rev Pharmacol Toxicol 43, 521-544, 2003) も有することが知られている。中枢刺激薬であるコカイン、アンフェタミン類の主たる作用点がDATであることから、これらの薬物は線虫に対してもDA神経系を介して影響を及ぼすことが推測される。また、線虫においては各種の連合学習が成立し、神経可塑性メカニズムの多くは哺乳動物と共通すると考えられ (Behav Brain Res 37, 89-92, 1990、J Neurobiol 54, 203-223, 2003)、中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストによる行動感作が成立するならば、それは遺伝子発現の変化やシナプスの形態変化を伴う、神経可塑性メカニズムに立脚した現象であろうことが指摘されている (J Neurosci 17, 8491-8497, 1997、Eur J Neurosci 11, 1598-1604, 1999、Nat Neurosci 4, 1217-1223, 2001、J Neurochem 85, 14-22, 2003)。

【0015】

本発明では、分子神経生物学実験動物として傑出した特徴を有する線虫において中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストにより統合失調症、覚醒剤精神病、薬物依存症などの特徴である行動感作が生ずる事を見出した。

【0016】

ここで中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストは覚醒剤、コカイン、アンフェタミン類などであるが、好ましくはメタンフェタミン、アポモルフィンである。しかしながら、これらに限定されるものではない。

【0017】

ここで行動とは線虫のlocomotionであるが、これに限定されるものではなく、例えば咽頭のポンピング活動等、測定できるものであればよい。

【0018】

中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストにより行動感作された線虫は、精神疾患治療に有用な化合物のスクリーニングに用いることができる。よって本発明は新たな化合物のスクリーニング方法を提供する。ここで本発明のスクリーニング方法は、少なくとも (1) 試験化合物を線虫に取り込ませる工程、及び (2) その後の当該線虫に対する薬物投与やストレスによる当該線虫の行動変化を測定する工程を含むものである。ここで試験化合物とは新規、既知を問わず、精神病の予防または治療への適用が企図される全ての化合物を含有する。

【0019】

例えば、線虫に精神疾患の特徴である行動感作が惹起されるドーパミン刺激薬、例えばアンフェタミン類で前処理し、その後の休薬期間中に治療薬の候補化合物の投与を行う。その後のストレス負荷、例えばアンフェタミン類投与に対して、行動感作の成立を防止するかによって、当該化合物が精神疾患の特徴である行動感作の進行を制御する薬理効果を有しているかを判断できる。

【0020】

ここで治療薬は化合物に限定されるわけではなく、抗体、アンチセンス、RNAi等でも良い。

【0021】

更に、中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニストにより行動感作された線虫は、精神疾患に関連する遺伝子の解析に用いることができる。よって本発明は新たな遺伝子のスクリーニング方法を提供する。ここで本発明のスクリーニング方法は、少なくとも(1)試験遺伝子を線虫に挿入する工程、及び(2)その後の当該線虫に対する薬物投与やストレスによる当該線虫の行動変化を測定する工程を含むものである。ここで試験遺伝子とは新規、既知を問わず、全ての遺伝子を含有する。

【0022】

例えば、関連すると考えられる遺伝子の発現を抑制する方法、例えばRNAiにより、当該遺伝子の発現を抑制した線虫を構築することができる。この線虫に精神疾患の特徴である行動感作が惹起される中枢刺激薬もしくは他のドーパミンアゴニスト、例えばアンフェタミン類で前処理する。その後休薬期間を置いた後のストレス負荷、例えばアンフェタミン類投与に対して、行動感作の成立が生ずるかによって、当該遺伝子が精神疾患の特徴である行動感作の成立に関与しているかを判断できる。

【0023】

行動感作が成立しない場合は、当該遺伝子は精神疾患に関与する遺伝子であると判断できる。この場合には、当該遺伝子の発現を抑制する化合物は精神疾患治療薬として有用である。

【0024】

行動感作が促進した場合は、当該遺伝子は精神疾患に関与する遺伝子であると判断できる。この場合には、当該遺伝子の発現を増加する化合物は精神疾患治療薬として有用である。

【0025】

以下に本発明を実施例で具体的に説明するが、これはその代表例を示すものであって、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0026】

(実験方法)

線虫飼育：20℃インキュベータにおいて、60 mmのNGMプレート (Genetics77, 71-94, 1974) 上にE. coli OP50を塗布したローン上にて実施した。

【0027】

薬剤処理および行動観察：メタンフェタミン (methamphetamine, 以下MAPと略記する場合がある) 塩酸塩は滅菌した純水に100倍濃度で溶解し、50 μ Lを35 mm NGMプレート (5 mL) に塗布した。コントロール群では溶媒に用いた滅菌水を同様に塗布してアッセイプレートを作製した。アポモルフィン (apomorphine, 以下APOと略記する場合がある) は0.1% ascorbic acidを溶媒として同様に100倍濃度溶液を塗布してアッセイプレートとし、コントロール群では0.1% ascorbic acid を用いた。各アッセイプレートの外周部分には3.5 mol/Lのシュクロース溶液を塗布することによって線虫がプレートの裏側へ侵入することを防いだ。E. coliローン上で飼育したadultステージの線虫をS-basal buffer (Genetics 77, 71-94, 1974) で洗浄した後に、上記の各アッセイプレート上へ移し、MAP処理では1時間、APO処理では30分間室温で遮光して放置した後、20秒間のbend数を実体顕微鏡を

用いて観察することによってカウントした。行動感作解析ではMAP含有NGMプレートで1時間処理した線虫をE. coliローンへ戻し、一定時間20℃で飼育を行った後に再度各種薬剤処理を施し、行動観察を行った。

【0028】

イミプラミン処理: イミプラミン (imipramine, 以下IMIと略記する場合がある) をMAPと同様に塗布して作製した35 mmアッセイプレート上にS-basal bufferで洗浄した線虫を移し、90分間に産み付けられた卵の数を数えた。プレートには5匹ずつの線虫を移し、数値はプレート毎に算出した。

(実験1) 線虫のlocomotionに対するメタンフェタミンの効果と行動感作

DAシグナルは重要な環境情報の1つとしてエサであるバクテリア(大腸菌)の存在の有無をリアルタイムに認識する上で主要な役割を果たすことが知られている。すなわち、エサのないプレートにおけるlocomotionはエサがある状態よりも抑制され、その環境により長く留まるような行動を取るが、このslowing responseはDA神経系によって制御されている(Neuron 26, 619-631, 2000、J Neurosci 21, 5871-5884, 2001)。哺乳動物においてMAPはプレシナプスのDATに作用してシナプス間隙のDA濃度を上昇させ、間接的なDAアゴニストとして機能することから(Eur J Pharmacol 361, 269-275, 1998)、線虫においてslowing responseを誘導することが推定された。

【0029】

図1に示すように、エサのないプレート上に塗布されたMAPは濃度依存的にlocomotionを抑制し、エサの存在をミミックしたslowing responseを誘導していた。さらにこのMAP-induced slowing responseについて、MAP経験の有無の影響を解析した結果、前日に300 μ mol/LのMAPを経験することによって感受性が増大し、行動感作が成立することが明らかとなった(図2)。このslowing responseを指標としたMAP誘導行動感作の成立は前日に経験するMAPの濃度に依存しており、行動感作が統計上有意に成立するには一定濃度以上のMAPで前処理することが必要であった(図3)。

【0030】

本研究において、線虫にも哺乳動物と共通した特徴を有するMAP行動感作が成立することが初めて確認された。すなわち、MAPを前もって経験することによって、後に処理されるMAPもしくは他のDAアゴニストに対する感受性が長期持続的に亢進することが明らかとなった。

【実施例2】

【0031】

(実験2) 線虫におけるメタンフェタミン行動感作の特徴

哺乳動物において、中枢刺激薬による行動感作はシナプスの形態変化を伴う長期持続的な現象であることが知られている(J Neurosci 17, 8491-8497, 1997、Eur J Neurosci 11, 1598-1604, 1999、Nat Neurosci 4, 1217-1223, 2001、J Neurochem 85, 14-22, 2003)。本研究の実験条件下において、線虫のMAP誘導行動感作は少なくとも2日間は持続する現象であることが確認された(図4)。線虫の世代交代期間が2日程度であることから(Curr Biol 4, 151-153, 1994)、本研究によって見出された線虫におけるMAP誘導行動感作は線虫にとって極めて長期間に渡って持続する、半永続的な神経機能変化であると考えられる。

【0032】

行動感作のもう1つの特徴は、作用点や作用様式が異なる薬物間で交叉が認められることである。そこで、プレシナプスにおいてDATに作用する間接DAアゴニストであるMAPの前処理がポストシナプスでDA受容体に作用する直接DAアゴニストであるアポモルフィン(apomorphine, 以下APOと略記する場合がある)の感受性に及ぼす影響を解析した。APO急性処理はMAP同様にlocomotionを濃度依存的に抑制し、slowing responseを誘導した(図5)。さらに、MAP前処理によってこのAPO誘導slowing responseは増強されており、行動感作の交叉が認められた(図6)。

【0033】

観察されたMAP-APO交叉行動感作がプレートに塗布された薬物の吸収システムの変化など、非特異的なメカニズムに依存する可能性を検討するため、主としてセロトニン系を介してegg laying behaviorに影響を及ぼすIMIに対する感受性がMAP前処理の影響を受けるか否かに関して解析した。まず、NGMプレート上に塗布されたIMIはこれまでの報告同様に濃度依存的にegg layingを促進していることが確認された(J Neurosci 15, 6975-685, 1995) (図7)。次に、このIMIの効果に対するMAP前処理の影響を調べた結果、前日のMAP処理はIMIによるegg-laying behaviorに何ら影響を与えていなかった(図8)。従って、MAP行動感作のAPOとの交叉性には一定の特異性があることが確認された。

【0034】

本実験により、間接および直接DAアゴニストの間での交叉性や長期持続性は哺乳動物の場合と同様に本現象が神経可塑性の一側面であることが示唆しており、そのメカニズムの少なくとも一部は哺乳動物と共通することが推測される。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】 MAPに対する線虫のslowing responseと行動感作の成立。アッセイプレート中のMAPは濃度依存的に線虫のlocomotionを抑制した。 $*p<0.05$, $**p<0.01$ vs vehicle (Dunnett test, $n=16$)。

【図2】 MAPに対する線虫のslowing responseと行動感作の成立。前日にMAPを経験した線虫では翌日に処理されたMAPに対する感受性の亢進が認められた。 $^{\dagger\dagger}p<0.001$ vs vehicle-vehicle, $^{\ddagger\ddagger}p<0.001$ vs MAP-vehicle (Dunnett test, $n=16-32$)。 $**p<0.0001$ vs each vehicle-pretreated control (t-test, $n=32$)。

【図3】 MAPに対する線虫のslowing responseと行動感作の成立。行動感作の成立は前処理されるMAPの濃度に依存していた。 $**p<0.01$ vs vehicle (0 mM) (Dunnett test, $n=16$)。

【図4】 線虫におけるMAP行動感作の長期持続性。MAP休薬期間、すなわち前処理からチャレンジまでの時間が行動感作に及ぼす影響を解析した。 $**p<0.01$ vs each vehicle control (t-test, $n=16$)。

【図5】 行動感作の交叉性。APOは濃度依存的にslowing responseを誘導した。 $*p<0.05$, $**p<0.01$ vs vehicle (Dunnett test, $n=16$)。

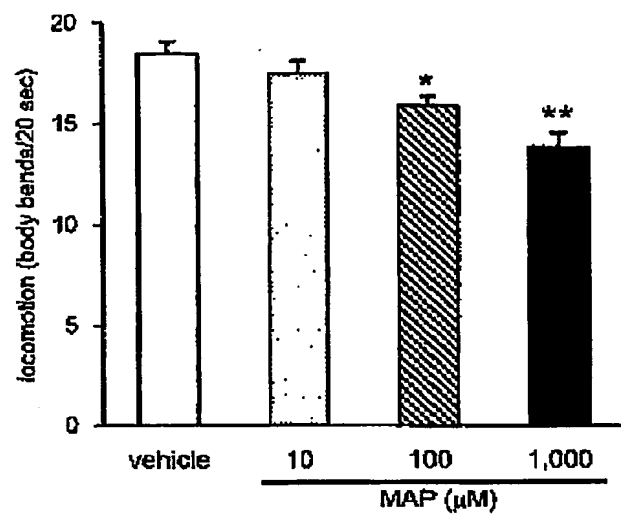
【図6】 行動感作の交叉性。MAP前処理はAPOに対する感受性を亢進させ、低濃度でもslowing responseを誘導した。 $**p<0.01$ (t-test, $n=16$)。

【図7】 行動感作の特異性。IMIは濃度依存的にegg laying behaviorを亢進させた。数値は4匹/plateごとに数えた卵の数を示す。

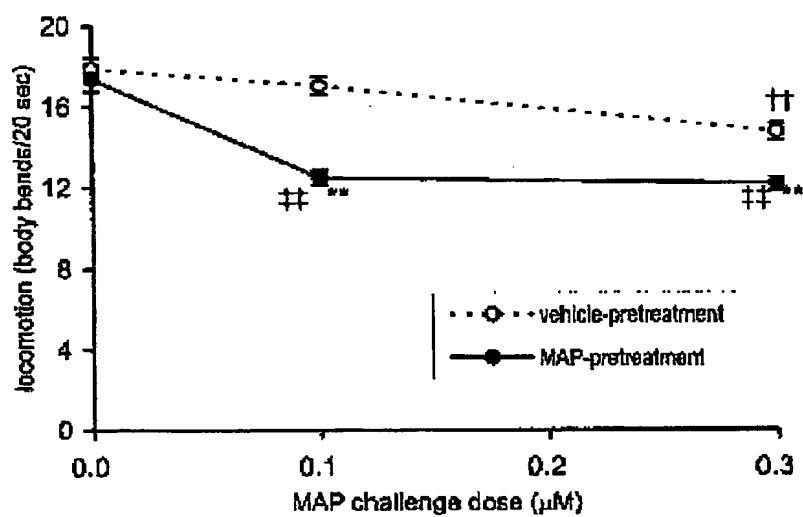
【図8】 行動感作の特異性。MAP前処理はIMI誘発egg-laying behaviorに影響を与えなかった。

【書類名】 図面

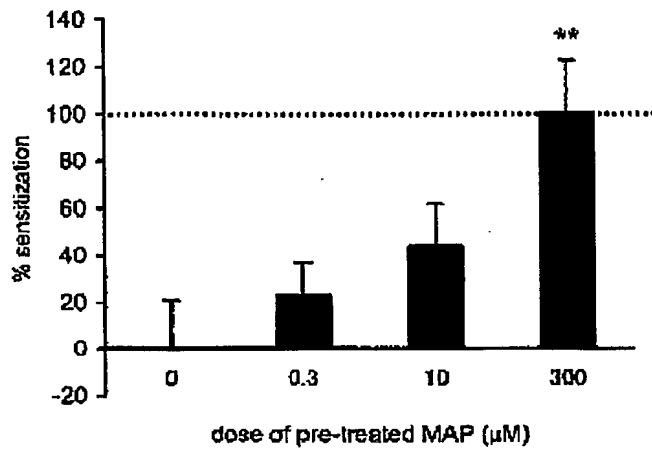
【図 1】



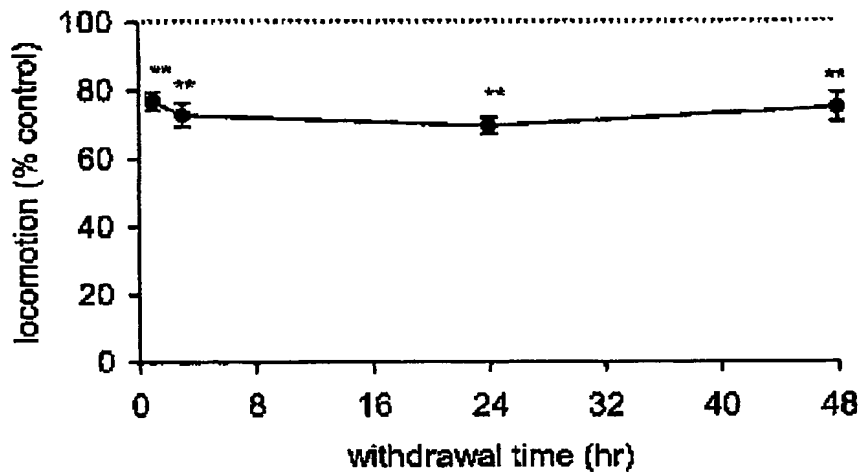
【図 2】



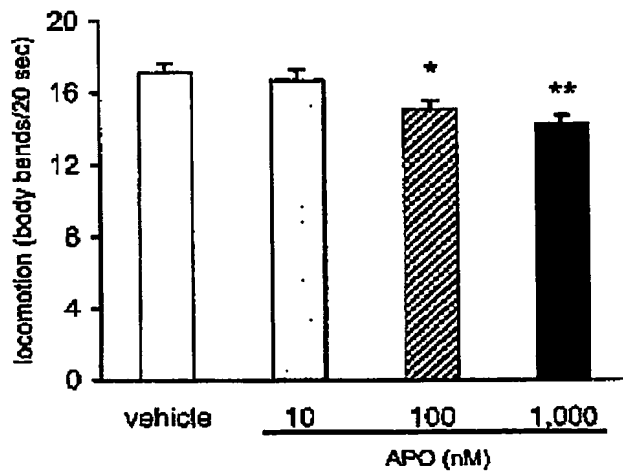
【図 3】



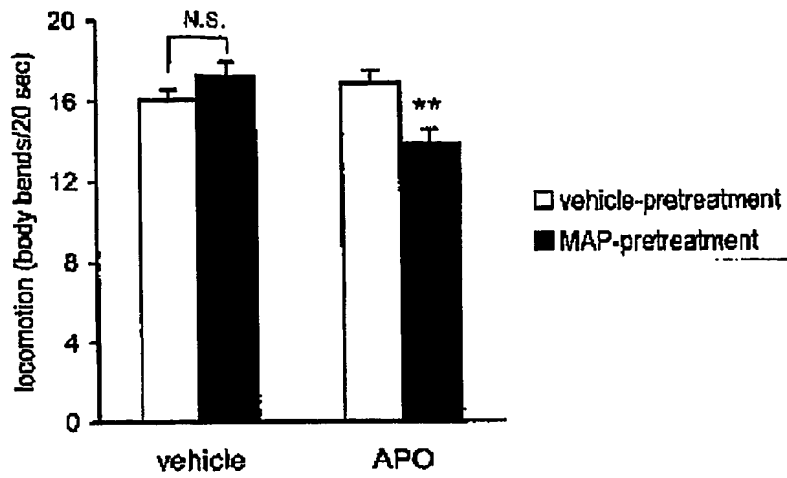
【図 4】



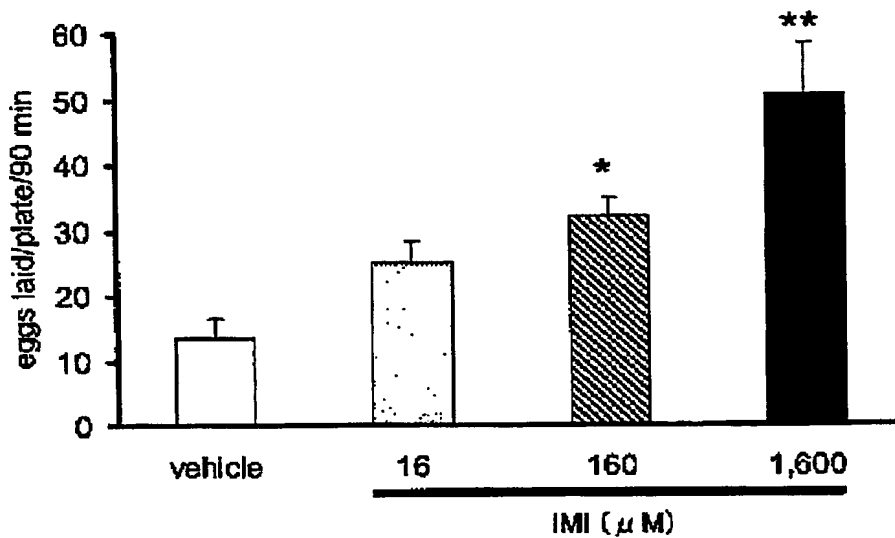
【図 5】



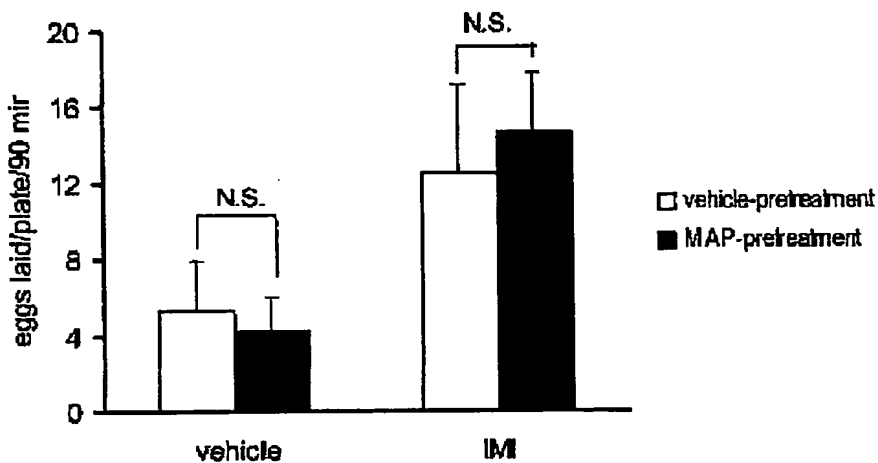
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【書類名】要約書

【課題】線虫を使用することを特徴とする疾患を予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法の提供など。

【解決手段】線虫を使用することを特徴とする疾患を予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニング方法、該スクリーニング方法によって得られる化合物など。

【効果】線虫を使用することを特徴とする疾患を予防または治療する化合物またはその塩のスクリーニングすることができる。選択された化合物は、例えば精神病の予防または治療剤として使用することができる。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-000179
受付番号	50400002127
書類名	特許願
担当官	笹川 友子 9482
作成日	平成16年 1月 6日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 1月 5日

【特許出願人】

【識別番号】 391012224

【住所又は居所】 愛知県名古屋市千種区不老町（番地なし）

【氏名又は名称】 名古屋大学長

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

【氏名又は名称】 三菱ウェルファーマ株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100082511

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部

【氏名又は名称】 高柳 昌生

【書類名】 出願人名義変更届 (一般承継)
【提出日】 平成16年 5月20日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2004- 179
【承継人】
【識別番号】 504139662
【氏名又は名称】 国立大学法人名古屋大学
【代表者】 学長 平野 眞一
【連絡先】 研究協力・国際部 社会連携課 連携推進掛長 佐田 隆昭 電
話番号 052-789-5545
【その他】 15文科会第1999号に基づく承継



特願 2004-000179

出願人履歴情報

識別番号

[391012224]

1. 変更年月日

1991年 1月22日

[変更理由]

新規登録

住所

愛知県名古屋市千種区不老町 (番地なし)

氏名

名古屋大学長

特願 2 0 0 4 - 0 0 0 1 7 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 6 7 2 5]

1. 変更年月日	2 0 0 1 年 1 0 月 1 日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区平野町 2 丁目 6 番 9 号
氏 名	三菱ウェルファーマ株式会社

特願2004-000179

ページ： 3/E

出願人履歴情報

識別番号

[504139662]

1. 変更年月日
[変更理由]

2004年 4月 7日

新規登録

住 所
氏 名

愛知県名古屋市千種区不老町1番
国立大学法人名古屋大学

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000009

International filing date: 05 January 2005 (05.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-000179
Filing date: 05 January 2004 (05.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 03 March 2005 (03.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse